(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11)特許出版公表番号 特表平7-504683

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)5月25日

(51) Int.Cl.* A 6 1 K 39/39 識別記号 庁内整理番号 9284-4C

F I

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21)出願番号 特顧平6-503433 (86) (22) 出贈日 平成5年(1993)7月7日 平成7年(1995)1月9日 (85)翻訳文提出日 (86)国際出願番号 PCT/US93/06298 (87) 国際公開番号 WO94/01133 (87)国際公開日 平成6年(1994)1月20日 (31)優先権主張番号 910.399 (32)優先日 1992年7月8日 (33)優先権主張国 米国 (US)

(71)出順人・シェリング・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州07033, ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロ ード 2000

(72)発明者 ポネム、エリック・エム アメリカ合衆国ニューハンプシャー州 03057、マウント・ヴァーノン、レミント ン・ロード 20

(72)発明者 チャウドリー, イムティアズ, エイ アメリカ合衆国ニュージャージー州07006, ノース・コールドウェル, ローズ・アベニ ュー 18

(74)代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外6名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GM-CSFのワクチンアジュバントとしての利用

(57)【要約】

本発明は、ワクチンと共に有効量のGU-CSPを哺乳類 に投与することを含む、ワクチンに対する哺乳類の免疫 反応を増減する方法である。本発明はさらに、有効量の GU-CSP、天然へ合成または組み換え体抗剤および薬学的 に受容しうるキャリアーを含む医薬組成物を提供する。

ローCSFのワクチンアジュパントとしての利用

1. ワクチンに対する哺乳類の免疫反応を増加する方法であって、ワクチン検 機を必要とする哺乳類に対して、有効量の向-GSFをワクチンと共に投与すること を含む方法。

- を含む方法。
 2. ワクチンが8型研炎ワクチンおよびインフルエンザワクチンからなる群より選択される。彼太保1記載の方法。
- 3. 投与されるCH-CSFが検放製剤内に含まれる、請求項1配職の方法。
- 4. ワクチンに対する哺乳類の免疫反応を増強するためのGE-CSFの使用。
- ワクチンに対する免疫反応を増強するための素剤の製造のための(3+CSFの 使用。
- ワクチンが、B型肝炎ワクチンおよびインフルエンザワクチンからなる群より選択される、請求項4または5に記載の後期。
- 7. GI-CSFが検放製剤中に含まれる、請求項もまたは5に記載の使用。
- 8. 有効量のGI-CSFおよびワクチンを含む医薬組成物。
- 9. CE-CSFが参放製剤内に含まれる、請求項8配載の医薬組成物。
- 10. ワクチン中の技術に対する哺乳類の免疫反応を増強するためのキットで
- あって、ローCSFまとびそのための選挙的に受容しうもキャリアーの原理総裁物の 容器、およびワクチンおよびそのための選挙的に受容しうもキャリアーの医漢組 成物の容器をまひキット。
- 11. GI-CSFが除放型制内に含まれる、請求項10記載のキット。

ン機能に適能なアシェインとは、アシェインとは、ビーテックでする。マシェンとはアンビルを含む、このイクでの Canada amontaine. (**) 大き方でリンディン・メーターを含む、このイクで、「Tanada)、元まされば不変をフェイン・ドードをかって、シーク・アンビルで、アクテアシスで、レース・アンビルで、アクテアシスで、アンビルでは、アンビルで、アンビル

耳くべきことに、顆粒球コロニー刺激医子(GE-CSF)が効果的なワクチンアジュ パントであることが発見された。

- したがって、本見明は、ワクチン原程の必要な項表類に対して、資効量のGFC SFをワクチンと共に投与することを含む、ワクチンに対する哺乳類の免疫反応を 増雑する方法を確認する。
- 好ましくは、処理される哺乳器はヒトであり、使用されるGI-CSFはヒトのアロ タイプの一つである。好ましくは、GI-CSFはワクチンの投与のIからid目前また
- は1から14日後に、約0.1から100mg/kg体質が数与される。 本発明はさらに、有効量のGI-CSF、天然、合成または組み換え体質質および裏
- 学的に受容しうちキャリアーを含む医薬組成的を提供する。 本発明はまた、その中に含まれるGF-GSFの医薬組成的を育する第一の容器、およびその中に含まれるワクチンの医薬組成的を育する第二の容器を含む、ワクチ
- ン中の状態に対する哺乳型の免疫反応を増強するためのキットを提供する。 影明の注重な技術 本環境を1.5日まれるもまで計のもまをすべて、本頭細菌の一家としてここと

本明経審に引用される参考文献の技术をすべて、本明維書の一部としてここに引用する。

発明の分野

本発明は、顆粒珠マクロファージコロニー制度因子(Gi-CSF)、特にとトGi-CSF の、ワクチンアジュバントとしての利用に関する。

発明の背景

自動展的とは、動いに表現だられたからかんでの動いに対する時かす。 これである。発生が下するクランとは、みな変態がは、自然の表現を持ちずらが関係したらない。状態がは下する自動を発生があるが必要をした。 無効に対する自動を持ちずらが実施しているのでは、表現とは表現は、その意思を表現している。 みとが変化がしてご問目に達したまとれたまとなる。 メールが実施してご問目に達したまとなるとは、表現したまとなるが、は、 シールが表現している目になる。 シールが表現したり効果がである。これである。 シールが表現したり効果がである。カランが表現が関係し、実施を参与とななる。 あるが、またない。 メールが表現したり効果がである。カランが表現が関係している。 メールが表現したりでは、またない。 メールが表現したりでは、またないでは、またない。 メールが表現したりでは、またない。 メールが表現したりでは、またない。 メールが表現したりでは、またない。 メールが表現しため、またない。 メールが表現したりでは、またない。 メールが表現したりでは、またない。 メールが表現した。 メールが表現したる。 メールが表現を、 メールがある。 メールが表現を、 メールがを、 メールがを、 メールがを、 メールがを、 メーとを、 メールがを、 メールがを、 メーとを、 メーたるを、 メーとを、 メー

部舎技術の書間においてしばしば書きる―つの問題は、フラナン定義の おお言葉が、我に登録がして日前を目寄するのは、または基別ではまって、 のにべると見ばる私が提問するために十分ないべんのはなのメイターを出する のに十分な点機性を呼じていないことである。もつ一つの問題は、そのファナ ンタ、イラテリアよどのイルル選回に対する一位のの提別等にかる職性が、 保で興味できないでありませいことである。もりにも一つの問題は、書きの 要は技工機能を行るとしないことである。もりにも一つの問題は、書きの 要は技工機能を行るとしないことである。

より他、体限性はよびプまたは細胞性免疫を得るために、ワッチンをアジュバ シトを含む極利や交換をすることが一般的である。アジュバントとは、抗原に対 する免疫気を各種発剤に増加する。むしなアジュバントなしては気度に応む しない個件を摂取に気化するようにさせる特質である。アジュバントは参議。抗 原連とおに対するわらが、気候発生の可能が比較はに多くでしょう。 権利型のフライ

本表明によれば、食々性質くべきことに、ワクチンと共に有効量のは-CSFを使 等することにより、哺乳腫、特にヒトのワクチンに対する免疫反応を効果的に増 能しうことを有見した。本門機能において提用される「CERCI」という層盤化、 は-CSFをワクチンの食みと調料、形もってまたはは12をサインことを作す。 本別機能とおいて使用される「CSF 1/4 (A)lead ですっことと

Sci. U.S.A. 記:(198(1985))に記載される成階型 (すなわちングナル配列を欠 () とトローCSFの配列と異質的に同一なてくノ酸配列を有する、および、(b)天 景型GF-CSFに発達の生物活性を有する場合質を遅続する。

T/L MOX其内が用一位は、EPOM一大ちか。または無知能を有な が認めなからならなが「おめただり、M.A. 業別」とよってはまって でいることを押する。とりはいるの数では、電差を対しなファインをつかった タッチケー・中型あるでいる。たとは、10 にはつびの実施に関いる。 他ので「J 場の色化で、スレモンとイツのインシの例が必要を有いている。ま た、Schimber(Glober)、10 では、10 にはついるでは、単位では タイグロインツ層によって信命。たていることがでの実施を使している。 マファルスターナールでは、10 には、10 には、10

特表平7-504683 (3)

USA、\$2:6250 (1985) (ヒト) によりクローンされ塩基配列が決定された。

GB-CSF(ままた、Issumex. loc. (Sestile, Vashington), Schering-Flough Corporation (Henliworth, New Jersey) およびGenzyme Corporation (Roston, は) から得ることができる。

アウェバント感覚は、さらなければワクチンに対してまったく反応しないであ ろう種はの免疫反応の発達による、免疫を介する財産の有意な増加によって明ら かに示される。体現性免疫の増強は、その拡張に対する抗体のタイターの有意な 増加によって無限的につまった。

ツクチンと共には小型を扱うすることを製する本業級の対象に、以下の機能 を集する。4年での存在ではよりかは、状態が少なくとも選挙の重要のファナ ンの投与で選ばされるのに延載する発展近らぞけるサブであるうことにより、役 あるれるファンルの全体の展別者を展がすることができる。未発展にしたが、 かられるファンルのとはの展別者を展がすることができる。未発展によりない。 なっていてがを持ちてきっとにより、ファンルの製造によりない。状態が変更さられ あため、発生機能を対しているい、つかロックチンにともなう窒息しくない製作機 の影響を含ぜったっとかする。

ワッチン接種に対してあまり反応しないあるタイプの音体の免疫反応は、ワッ ナンと表では400分を含ますることにより理想される。 東見外の方法により算里を 受えるべき書作のタイプは、(1) 先反反応が保事されているタイプ、(2) 正文 に見えるにもかかわらずあるワクチンに対して反応しない場体、ならびに(3) 批析展開がよび化学療法等の免疫を採的する指揮を受けている環体を含む。

このように使って、(1) ワラナン中に存在する収集に対する場合場における 場面的な一次及反抗にを特殊する。(2) フラナンの反抗によっきれた。株式 における効果の反抗・ベルモを始まする。および(3) ロイボのがありましてはそ の境元間によるを反抗をが失ったを始まする。また (1) 日本では、フラナンをに存在する状態に対する場合場における一次を反抗を存 様々するたのの場合が、対象を表

本発明にしたがって受用されることが意図されるワクチンには、音樂免疫化に 受用されるパクテリアワクチン、トキリイドワクチン(非活性化器)およびウイ ルスワクチンまたはこれらの混合物が含まれるが、これらに環定されるものでは

適当を「手機状態」は、ジアキリアおよび被痛能トキソイド、ジフチリア、百 日でおおよび確高能トキソイドの三重性能(例えばConstaint Laboratories Inc. Suittenster、別に試わから人事可能と考えた。現立に言って決断される匹施 他のウイルス特および機能高度、および場々な免疫ステリュールは、別にも、別 の、and Feater F. Modical Titrology Int Edition (Academic Press 1985)に 概念者れている。

等の容器化生または死滅ウイルス疲物または組み換え体抗原性ウイルス成物があ s

来発明により、工事を含れるが「の事所が認定的」となる報酬を出る。 取得される「保証」が、予算は、ファラックのプログレビを含みまれるよう。 最初的するの意思した間を促進するのに表の定義しているの意思を含えている。 をごからまました。 したしている。までは、「からない」というない。 からないことには悪しなけったない。 あまれることには、「からない」となった。 ままれることには、「からない」となった。 ままれることには、「からない。」 ままれる。 ままれる。

送与の長、軽度はよび間所は、発育が区域がタイターのレベル、第4番をわる状体のクラス、フタナンのタイプ、ならびに走きの取締はよび一般を実施を設けませた。 子に窓所して変化する。G+CSMは、フタナン投与の原、同様を圧性は近接する ことができる。Fましくは、G+CSMの一周度がフタナン投与の1から14日前に 電に戻与される。最も行ましくは、G+CSMコフタナン投与の2時間数また社談に 投きまれる。

は一位パリファンと出会して発生してよいで、裏面はファンとは別に換 もれる。は「中でランと記者する場合には、見かきれる地域的は、ある場 きまたは状態に背異的な気のを引き当ずのに取りな機能は、選挙的に変せしる。 ファナーシャーリアーはよりを発を増せしる意のなどが定されても、はらばか 多利は、京、市路に、展示、日本、まだがかいでなる参加を受ける。 マンとのファンとができる。所ましては、はらないは、ファナーシの発表的に、ファナー の対象を引きる場合の一の間になきられる。上のの意思がよって認め、 市は、日本のないのでは、日本のは、アナーシャーを表した。 不は、一句のないのでは、一句に直手的に変なした。 本に、一句のないのでは、一句に直手的に変なした。 アンドルギンにファンとのでは、これである。 ファンとがはまない。

もし、ワクテンを一定の期間にわたって複数回投与する場合には、味のワクテンの投与等に追加のCS-CSFを共に投与しうる。ワクテンの後の投与等に共に投与されるCS-CSFの重は、最初のワクテンと共に投与されるCS-CSFの重より多いか。

用じかまたは少なくてもよい。ワクチンの後の役与毎に共に投与されるGI-CSFの 量は、最初のワクチンの投与後の患者の抗体反応に披存するであろう。

投与されるGE-CSFの結束は、液塊乾燥した砂束から再構成され、さらに防腐剤 最高液、分散剤等を含むことができる。好ましくは、GE-CSFは、過ぎ戻下投与に 使用される等価値は、例えば防腐剤を含まない減糖水で再構成される。

裏物のより長い血液半減期をもたらすようなCI+CSFの後数製料を投与すること もできる。そのような製剤の例は以下のとおりである。 製剤(

成分

海路性銀GF-CSF 10-1000wcg 野路受動 4.Dag 破散プロタミン 2.Sag 水散化ナトリウム 0.6ag 注射水(充分量) 1ml

製剤にしたがってローCSFの単独開始後を製造するためには、温剤を重したは CSFの回対的なに添せし、発剤にナトリウムを利いてが会えに関策する。 取っますくを全体に受験を使なるのが影響を他などを参加を表すない する、現のの意味ができ来るを利用薬に合わせる。おましくは、米剤セナトリ ウム、現象プロテミンスとび物整型が出産の高い水溶液(例えば、プロテミン なる記録/1の水溶液を砂砂の1)として加える。

型部2

数アルミニウムをゲル用ビーナッツオイルに集合し、公知の方法にしたがってゲ ルを形成するために進度を上昇させる。

ジオクチルナトリウムスルホスクシネートを投射水に取解する。 減減を返した ひにびを、 ジオクチルナトリウムスルホスクシネート溶液で再構成し、 降られる 溶液をエスルジョン間ビーナッフオイル中に移してポルチックスにより減合する。 再られるエマルジョンを取に調整したゲル化したビーナッフオイル中に戻せて、 ポルチックスにより減合する。

MAN3

成分 海路を接GP-CSF 10-1000ecs 砂酸類 0.2es (は数ニナトリウム 0.55mg 水酸化ナトリウム 0.5mg 水酸化ナトリウム 0.5mg

製剤がしたがっていているの意見関節を記載するためには、調整ーナトリウムよび開催にナトリウムをあると対象にナトリウムによりからは、水田銀砂をは取得した。 の高点に落め、水田瓜ナトリウムによりからには関節する。たけ動物を加 人、海泉で取得する。長りの比対水でこの高点を急付け際に合わせる。好ましく は、水酸化ナトリウムよどが展開が高度で乗り水溶点(何えば、複数間ならか が付わる水面を付出)として取る。

別の涂放散料

GT-CSFの前の後数数割は、ポリアンヒドリド、ポリホスファジン、コラーゲン、 アルギュート、ポリ(メタクリレート)、ゼラチン、ポリ(ヒドロキシブナレー ト)、ポリ(カブロラフトン)、エチレンビニルアセナートまたはポリララチド ヴリコド等のポリマーを使用して調整したGM-CSFの資本カアセルまたはマイタ ロスフェアーを使って開放することができる。

GS-CSFの後数製剤はまた、ポリエチレングリコール、デキストランポリ(アミ / 盤)および他の周線なポリマーを使用してGS-CSFの化学コンジュゲートとして

0.5	710	
5.0	0	
5.0	35	
5.0	125	
5. 0	920	
5, 0	2600	
10.0	0	
10.0		
10.0	440	
10.0	7240	

» 『単位は、推弾ELISAで最大反応の半分の反応をもたらす血液無収率の逆数と して定義される。

上記に示されたデータに見られように、GI-CSFは、P位肝炎ワクチンと共に使用される効果的なアジュパントであった。

組み換え体とトGE-CSFは、電観患者におけるインフルエンザウイルスワクチンの効果を特殊することが示された。

利用門性(インアルニンザが)および場所性(インアルニンザと前)の間に並 でもとインアルニンザのイルは、機能疾患を向している意能等の力のはで、 明らかに関係な管理に加いている場でで選択では同時のよよび形であるが同じた。 インアルニンザファナルは、展開車と民で市の間がを向かさる主意を提供する ことが得るでいるから、インアルニンザフルは、インアルニンザのは、インアルニンザのは、インアルニンザフルは、インアルニンザフルは、インアルニンザのは、インアルニンザンは、インアルニンが、インアルコンドでは、インアルコンアルでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルコンドでは、インアルで

しかしながら、大規模な及ぼプログラムにも関わらず、インフルエンデは定義 客において研究と光の重火な原因の一つとして書まっている。2から3回の機関の テン没行きたは最初の没ち近1・月でのプースター投与等のいくつかの方法は、 を載客のインフルエンザフクチンに対する決反反応を必要することはないことが

調整することができる。

ワクチンの免疫反応を増強するGI-CSFの効果は、以下の非難定的ヒト産保デー タによって例認されるが、本発明の展歴を模定するものと解釈してはならない。 変換例1

組み換え体とトGI-CSFは、B型肝炎ワクチンに反応しなかった透析患者の組み 換え体B型肝炎ワクチンの効果を増強することが示された。

本質験の目的は、GP-CSFと肝炎ワクチンの胸輪投与が、以前肝炎ワクチン接種 に反応しなかった胃疾患を持つ患者に対する免疫反応を困復しうるかどうかを決 定することであった。

少なくとも認め2世界のファンの最近なたはいて、2世界のウイルス 最高度(日本)に下が見出ティーの全体では、までの世界となっている。 までもつていません。 (Aのを思い、までの世界となっている。)。 ではていません。 (Aのを思い、までの世界となっている。)。 ではなっていません。 (Aのを思い、までの世界となっている。)。 ではなっていません。 (Aのを思い、までの世界となっていません。)。 ではなっていません。 (Aのを思い、までの世界となっていません。)。 のは、そびであるのでは、までいるとなっていません。 (Aのでは、までいません。)。 ではないません。 (Aのでは、までいません。)。 (E. 40のでは、までいません。)。 (E. 40のでは、までいません。)。 ではないません。 ファン・20のでは、までいません。 まずいません。 はないません。 ファン・20のでは、までいません。 はないません。 ファン・200では、までいません。 はないません。 ファン・200では、までいません。 はないません。 ファン・200では、までいません。 はないません。 とないません。 まずいません。 はないません。 とないません。 まずいません。 はないません。 ファン・200では、まずいません。 はないません。 はないまたん。 はない

GB-CSFの用量(μg/kg vt.)	直」 HBsAgに対する状体タイクー	
0.5	0	W/IIter
0.5	•	
	•	
0.5	•	
0.5		
0.5		

.

したがって、インフルエンザワクチンへの免疫反応が越み換え体なI-CSFの役与 によって増強されるかどうかを決定するために、二重事故でプラシーボを対策と した角重上昇地積が行われた。越る換え体の-CST (Schering-Plough,

Indisert、Mo Fares、ISALは、イズ加速を見入されて記載を行れらの の分の気を必要。 不ちのもお、あ、1、5、5 purie、アラン・ボルの がかったができない。例の意味で自然をかがからなった。 所能は、ア ファスを開から1950 元素が高されてインアルングラフタン (バングボー ルボルバン・(Table、)、 であったインアルングラフタン (バングボー ルボルバー(Most)、 バルスのは1957 (Most Market) (Most Market) ルボルバー(Most)、 バルスのは1957 (Most Market) (Most Market) スタルン・インスのは1957 マールを表があるに、利力である。 アタア 大学院、アランドルバン・(ボルン・スタール、ファン・スター、アタア フタアンを形にブラン・ボルドルズルの変をのかった。1、1つまでのの アクアルン・ブラファンドバドラが開かる場合を含むったが、1、1つまでのは バルのシスタルスので、インストレントリン・インストングラン・バルン・スター、 バルのシスタルスので、インストレントリン・インストングラン・バルン・スター、 バルのシスタルスので、インストレントリン・インストングラン・インストングラン・バーストレン・スター バルのシスタルスので、インストレントリン・インストングランストングランストングーストングランストングランストングランストングランストングランストングランストングーストングラ

使用されたプロドコールを、以下により詳細に記述する。 材料および方法

本での単位の表に、表には関係なる報ぎで発を含み、少なくとも終すであった。 ボ ラフケイド、 用型はよび、天気な血管機能が無、生年、 悪魔撃はなり 無を含むは延延等などの支援事業をから、 事をは、 19月1年とよりな 株を含むは延延等などの支援事業をから、 19年2年と、 19年2年とり ルンサイン・ 1987年 1987年

特表平7-504683 (6)

治験デザイン 治験は、二重智徳、ブラシーポ対照、用重設定試験として設計 した。

運動的やおよびワクチン機能 この治験に参加した別人の対象をは、江入場に 2つのグループに分けられた、ボグループは単型のは、3、8、1、2、5、1 park の数を回る機夫を成立すたビザブラーで参与された。文での対象がありませた。 シンボラールがが低いれ、北京区が2010年以下はよりが出来らが、また またでは、 France I-Coppetts、 France)からの私はをおいませた。 スキスとしたに対象が、1000年であっていませた。 えもしたたに対象が、1000年でありませた。 エステスとしたに対象が、1000年でありませた。 エステスとしたに対象が、1000年でありませた。 エステスとしたに対象が、1000年でありませた。 エステスとのでは、1000年でありまた。 エステスとのでは、1000年でありまた。

試料接取 直接およびウイルス培養のための咽喉鏡様は、出験の関始的、ワクチン接種味1、3および4週間目に名対象者から得た。

立清医学 インフルエンザがシンガボール(周田)、北全東(2002)かよびの心 ガライルス以降に対するUUX内は、影響的な自然展開をデッセイによって 高級試験でで発足し、隔回までに関われた温の子を得ないを連結。 用一の試賞を表示して、用一日に全ての試料を試験して得た。最初の書表は 12位であった。125位下のMUX中のタイターは、「微心不能」なタイターと定 をした。

放計解析 気体タイターに従った成功は、2つの異なった方法において定義された:

- 由浦転換 (Seroconversion) : 終退日における、投与前に対する私に抜けダイクーの4件の推加
- 血液防薬 (Stroprotection) : 投与所より高く、かつ、少なくとも6週目に おいて1:40に等しい私I放体タイター

これらの定義に基づいた成功の改は、フィッシャーの検定法(Fisher's exact (eat) を使用して解析した。異なる用量器のプラシーが群は一緒にまとめた。 結果

対象者の特性 本以際に参加した約人全ての程度を結ポランティアは、6週日 の評価を持了した。表3は、投与側の別に抜体タイターを示す。ほとんどの対象者 は、役与前の担談状タイターが終罪レベルより払い、すなわち1:40以下であった。役与前タイターの分布は、ほとんどの皇者が依出開罪以下の状体タイターであった8.5±2元を役与罪を例外として、全ての処置群で関帯であった。

免疫反応 表付は、GI-CSTまたはブラシーボおよびインフルエンザワクチンを 役与後は遅において、3つ全ての際に対して由海延集を起こした患者の数を示す。 結果はまた、各株毎に分けて示される。

インブルングワクトンと共にブリーをを持ちれたは人の対象の内では、 人人の立をなってカルングライルを持たして対象となった。 なかったが、15mm/moを分表えばつばいて施定されたお人の持人(15km)。 まかからのかまたが「こった」かったからかけ、(15km)がつきてのかに対 して国際事業した。そのブルスシングラッジでは、インドルングラングでは、 12km/moがのとかえなかったが、タンプルングラングでは、 から別の企動が上がったからからかり、 から別の企動が上がったからからかり、 別様にいまませた。 に、または、場面を(25mm/m)で取るされた単純を呼ば、こまたはコッピ 相談で観音を作るとなった。

製に表すてよく、この場合の担当は、「出版等」を収力の変素して変す して場合に変わるとなっ、予算のたらが、自然的が出版をはなった。 ことがまたもたり、自然的が出版であるとなった。 ことがまたもたり、自然的が出版であるとなった。 ままりなインアルニンデッランとは打ちる機関があって、事業。 ままりなインアルニンデッランとは打ちる機関があって、事業。 ようなインアルニンデッランとは打ちる機関があって、事業。 ようなインアルニンデッランとは打ちる機関があった。 ようなインアルニンデッランとは、 ようなインアルニンデッタンとなった。 ようなインアルニンデッタンとなった。 本ののの、は、 本のののでは、 本のには、 ・ 本のには、 本のには、 本のには、 本のには、 本のには、 本のには、 本のには、 本のには、 本のには、 ものには、 本のには、 をのには、 本のには、 をのには、 をのには、 をのには、 をのには、 をのには、

表2・試験デザイン	対象を	otr
	CSF 39300	ブラシーボ
プループ 1: 0.25 µg/kg	9	3
/ ループ II: 0.5 μg/kg	,	3
ループ III: 1. μg/kg	,	3
× 1 - → TV: 2.5 µg/kg	9	3
- V: 5. μg/kg	,	3

したがって各質運動名かの対象者の数を示す。	18.802	144	なると、これも大のエス・ステンシック)。 東京シングインングスンナ等やなかなの気を使のエス・大洋のシインターにしたがしておりの様々の記事者の記事がす。	THE .	784.0	- Lucies	MORA	1 Kita o y	13-12	
		1	1	200	* 手続いもはる作用的な日人 以体のライターの対象質数	1401	6-6)			
	1	Ž	A/ 88		4	AI シンガホール	4-	ٔ	N della	
		£	382			LINI				
数学的HAIタイクー	<1:30	<1:20 1:20	07:1	09:1	1:10 <1:20	1:20	9	<1:20 1:20	202	2
アカシーモ・イソンペパンをロサヤン	~	9	-		0	ŀ	-	-	7	r
CSF 39300 + 4274.12747947										
0.25 µg/kg	•	•	~		۰	-	*	•	•	•
0.5 µg/kg	-	~	-		-	-	-	•	-	•
1 11/16	~	•	-		•	-	~	•	~	٦
2.5 HE/A.E	~	•	-	~	•	~	-	•	•	•
Sue/ke	•			٠			•	•		

		Mなったイン 自用を扱の数	なったインフルエンが特において観賞された 13所を他の数	MRSAC
	3つ金での株に対し開発に	AT ER	ALVINK-A	B/40E
	THE PARTY OF THE P	H3NZI	HINH	
プラシーチ・インフキドンキワラチン	0/15 (0%)	\$/15 (20%)	3/15 (20%)	2/15 (13%)
CSF 39300 + 477AXX747947				
0.25 µg/kg	279 (22%)	479 (44%)	4/9 (44%)	5/9 (33%)
0.5 µg/kg	0.9 (0%)	279 (22%)	379 (33%)	13 (11%)
1474	(3) (11%)	279 (22%)	(%(1) %)	479 (44%)
2.3 µg/kg	379 (54%)	679 (67%)	579 (36%)	3/9 (56%)
5 p.1/kg	39 (3%)	479 (44%)	4.0 (44%)	200 (868)

		異なったインフ! 動業時間の数	異なったインフルエンを存むかいた関係がたた 自然心質の故	ht
	3つの特に対し間時に 数点計画した芸者	AARR	AIVORGIA	8/ drf5
The same of the same of	100	HONE	INII	
CSF 39300 + (1742179991)	(4)	WIS (85%)	3/15 (53%)	3/15 (20%)
0.25 µg/kg	479 (44%)	(%) (67%)		(80.0)
0.5 µg/kg	1/9 (11%)		100 01	200
1 11/18	2/9 (22%)			900
25 pg/kg	5/9 (56%)	(868) 6/8	3/9 (36%)	(828)
3 445/16	379 (33%)	479 (44%)	479 (44%)	(8ys) or

手换场正曹

平成 7年 1月 9日 🕶

1. 事件の表示

PCT/US93/06298

2. 発明の名称

GM-CSFのワクチンアジュパントとしての利用

3. MIF##5#

事件との関係 特許出職人

住所

名 称 シェリング・コーポレーション

4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル 206区 TL E 3270-6641~6

氏名(2770) 弁理士 編 表 恭 三 同世

5. 給託の対象 防水の範囲

6. 粉運の内容

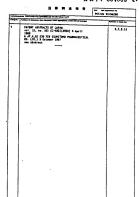
別額の通り



(1) 請求の範囲を以下の通りに補正する。

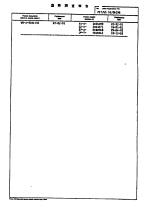
- 『1. ワクチンに対する哺乳類の免疫反応を増強する方法であって、ワクチン 被權を必要とする特乳環に対して、有効量のGI-CSFをワクチンと共に投与するこ とを含む方法。
- 2. 有効量のCI-CSFおよびワクチンを含む医療組成物。 3、 ワクチン中の抗災に対する哺乳薬の免疫反応を増強するためのキットであっ
- て、GP-CSFおよびそのための薬学的に受容しうるキャリアーの医薬経成物の容器 、およびワクチンおよびそのための薬学的に受容しうるキャリアーの医園組成物 の容器を含むキャト。」

	G # # 3			
1023	41139/39 14 1539/29 44 163	19/145 46169/0	PCT/US 13/062	10
			•	
	IN MARCHE			
180 1	161E			
-				
-				
l				
	COMPANIES TO M SCHOOL			
-				
¥	WO.A.92 01146 (PRAKES BIOLOGIC: February 1991 see page 12, line 15 - line 23: 15,37-53			.Z.4-6, .10 .7.9.11
ı	MOLECULAR INNUNCLOCY		١.	.Z.4-6.
,	J.V. SCHRAER 'PEPTIDE NEGALINE AND OFT METATION OF VACCINES.' see page 259, laft calumn, line	MY FACTORS		
	12 100 page 255, abstract	22 - 1144	١,	.7,9,11
		-/	- 1	
☑~		[]		
7		THE	-	==
· -		- ===		☲_
₹=		===		
		*		
21	9 October 1993	97.	U 50	
	Server Personal Cal And Paragram 2			
-	THE PERSON NAMED IN	RICKEBOSC	ж. А	



四 田 田 東 報 告	PCT/UST2/Gezne
ter I Character story when were the band manager Comment of	
	a chimin as to a
Beauty Although Claims 2-4 and 6 and 7(both partie school of trainent of the homes/raine) body the as not not deather at the homes/raine) body the as	77
) Department of the second control of the second of the se	
ter II (Pleasement, other and) of seconds a technical (Commences of seas) of the	-
I has been seen and manage of the second second second second second	
· D on the forest speciment already flow than some part by the specimen, we assume	d nach room arroy at

Street, of Prince	
PCT ISA. IN Sustances of last tenting grady (IRI)	



フロントページの続き

(8)) 押定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M, C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, MG, M, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, VN

(72)発明者 スタパク,エリオット アメリカ合衆国ニュージャージー州07006, ウエスト・コールドウェル,ウッドラン ド・ロード 11